

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/71, 47/10, 47/14, 47/44	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/11902 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. März 1998 (26.03.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04867 (22) Internationales Anmeldedatum: 8. September 1997 (08.09.97) (30) Prioritätsdaten: 196 38 045.6 18. September 1996 (18.09.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GROSSE-BLEY, Michael [DE/DE]; Wolfskaul 10, D-51061 Köln (DE). KUJANEK, Richard [DE/DE]; Wolfskaul 3, D-51061 Köln (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: INJECTABLE FORMULATIONS OF AVERMECTINS AND MILBEMYCINS (54) Bezeichnung: INJEKTIONSFORMULIERUNGEN VON AVERMECTINEN UND MILBEMYCINEN (57) Abstract <p>The present application concerns injectable formulations of avermectins and milbemycins based on a solvent mixture which contains sesame seed oil, medium-chain triglycerides, glycol esters or fatty acid esters and another solvent of the series of monovalent or polyvalent aliphatic or aromatic alcohols and their derivatives (for example cyclic carbonates, acetates, acetals and ketals) or castor oil.</p> (57) Zusammenfassung <p>Vorliegende Anmeldung betrifft Injektionsformulierungen von Avermectinen und Milbemycinen auf Basis eines Lösungsmittelgemischs, enthaltend Sesamöl, mittelkettige Triglyceride, Glycolester oder Fettsäureester und ein weiteres Solvenz aus der Reihe ein- oder mehrwertiger aliphatischer oder aromatischer Alkohole und deren Derivate (z.B. cyclische Carbonate; Acetate; Acetale; Ketale) oder Rizinusöl.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
RE	Estland						

Injektionsformulierungen von Avermectinen und Milbemycinen

Die Erfindung betrifft neue Injektionsformulierungen von Avermectinen und Milbemycinen auf Basis von Lösungsmittelmischungen, die Sesamöl enthalten.

Injektionsformulierungen von Ivermectin sind bekannt aus EP-A 146 414. Die Formulierungen enthalten ein Lösemittelgemisch aus Propylenglykol und Glycerin-formal im Verhältnis 60:40 V/V. Von Propylenglykol ist bekannt, daß es in bestimmten Konzentrationen lokale Unverträglichkeiten hervorrufen kann (siehe Review: B. Kruss, Acta Pharm. Technol. 35(4) (1989) 187-196). Auch kann es zur Ausfällung des wasserunlöslichen Wirkstoffs Ivermectin im Gewebe um die Applikationsstelle kommen. So wurden bei der Anwendung entsprechender Formulierungen deutliche Schwellungen und Gewebeunverträglichkeiten an den Injektionsstellen beobachtet, die sich zum Teil erst nach mehreren Wochen zurückbildeten.

Injektionsformulierungen bestimmter Avermectine sind bekannt aus EP-A 393 890. Es handelt sich um ölige Formulierungen auf Basis von Sesamöl und Ethyloleat im Verhältnis 90:10 V/V. Diese Formulierungen sind verträglich, haben aber den Nachteil, daß die Löslichkeit für Avermectine/Milbemycine oft nicht ausreicht, um eine für die Anwendung gewünschte Konzentration von 1 % M/V oder höher zu erreichen. In der Regel erhält man bei erhöhten Temperaturbedingungen ($T \geq 80^{\circ}\text{C}$) übersättigte 1 % M/V-Lösungen, die bei tieferen Temperaturen auf Dauer wieder auskristallisieren.

Weitere Injektionsformulierungen von Avermectinen sind bekannt aus EP-A 45 655. Die dort beschriebenen Formulierungen enthalten verhältnismäßig hohe Anteile an Emulgatoren und sind zum Teil wenig verträglich.

Injektionsformulierungen von Avermectinen, die Triacetin (Glycerintriacetat) enthalten, sind in EP-A 413 538 beschrieben. In EP-A 535 734 werden Injektionsformulierungen von Avermectinen auf Basis von Triacetin und hydriertem Rizinusöl beschrieben.

Weitere Formulierungen zur Injektion von Milbemycinen und Avermectinen sind in EP-A 525 307 beschrieben. Die Herstellung der Formulierungen erfolgt, indem Glycerintristearat mit dem Wirkstoff geschmolzen und mit einem öligen neutralen Triglycerid vermischt und unter Verwendung von z.B. Methylcellulose und Salzen

emulgiert wird. Die durchschnittliche Partikelgröße in der so erhaltenen Mikroemulsion soll zwischen 25 und 300 µm liegen.

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Injektionsformulierungen von Avermectinen und Milbemycinen auf Basis eines Lösungsmittelgemischs, enthaltend Sesamöl, mittelkettige Triglyceride oder Glycolester oder Fettsäureester und einem weiteren Solvenz.

Die Formulierungen enthalten bevorzugt

1. Wirkstoff 0,2 bis 5 % M/V;
2. Sesamöl 60 bis 90 % V/V;
- 10 3. mittelkettige Triglyceride oder Glycolester oder Fettsäureester 10 bis 30 Vol.-%;
4. 1 bis 20 Vol.-% Benzylalkohol oder Propylenglykol oder andere geeignete aliphatische oder aromatische ein- oder mehrwertige Alkohole und deren Derivate (z.B. cyclische Carbonate, Acetate, Acetale/Ketale) oder Rizinusöl;
- 15 5. gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen weisen eine hervorragende Löslichkeit für die Wirkstoffe auf.

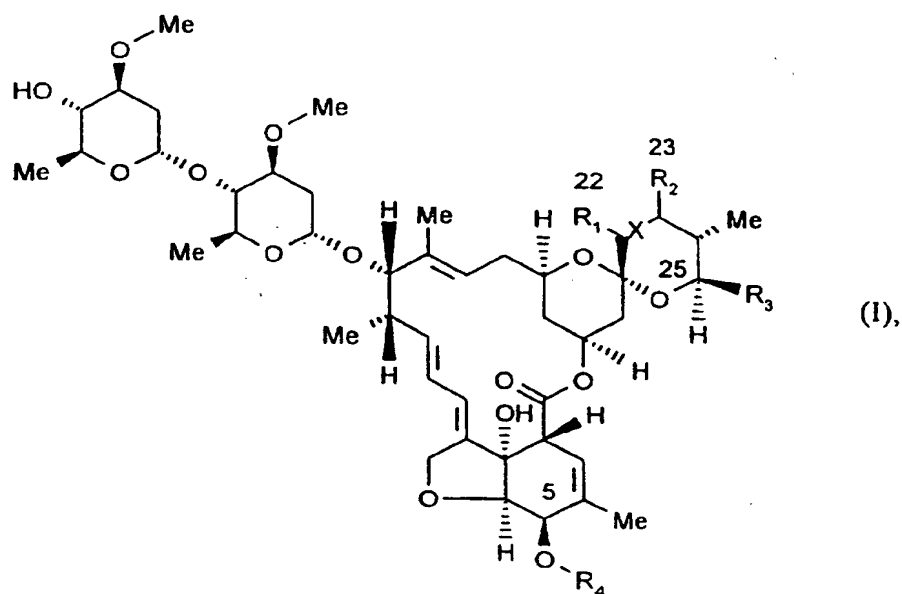
20 Die hohe Viskosität von Sesamöl kann durch Zusatz von mittelkettigen Triglyceriden oder Propylenglykol-octanoat/decanoat oder besonders Ethylol~~eat~~at auf ein gewünschtes niedriges Maß eingestellt werden. Zusätzlich kann durch Addition von kleineren Volumina hydrophiler Lösemittel wie Benzylalkohol, Propylenglykol oder Propylencarbonat unter Beibehaltung eines einphasigen Systems die Löslichkeit des Wirkstoffs verbessert, die Viskosität weiter herabgesetzt und die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs verbessert werden. Als einziges Triglycerid weist 25 Rizinusöl ein hohes Lösepotential für die in Frage stehenden Wirkstoffe auf.

Die in den erfindungsgemäßen Formulierungen eingesetzten Wirkstoffe sind bekannt.

5 Avermectine wurden aus dem Mikroorganismus *Streptomyces avermitilis* als mikrobielle Metabolite isoliert (US-Pat. 4 310 519) und können im wesentlichen als Gemisch, bestehend aus den acht Komponenten A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} und B_{2b}, auftreten (I. Putter et al. Experientia 37 (1981) S. 963, Birkhäuser Verlag (Schweiz)). Daneben besitzen auch die synthetischen Derivate, insbesondere das 22,23 Dihydroavermectin B₁ (Ivermectin), Interesse (US-Pat. 4 199 569). Milbemycin B-41 D wurde fermentativ aus *Streptomyces*
10 *hygroscopicus* isoliert (vgl. "Milbemycin: Discovery and Development" I. Junya et al. Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 45 (1993), S. 1-98; JP-Pat. 8 378 549; GB 1 390 336).

Die Verwendung der Avermectine, z.B. 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectin), und Milbemycine als Endoparasitizide ist bekannt und Gegenstand zahlreicher Patentanmeldungen sowie Übersichtsartikel (z.B. Biologische Wirkungen
15 in: "Ivermectin and Abamectin" W.C. Campbell, Ed., Springer Verlag, New York, N.Y., 1989; "Avermectins and Milbemycins Part II" H.G. Davies et al. Chem. Soc. Rev. 20 (1991) S. 271-339; Chemische Modifikationen in: G. Lukacs et al. (Eds.), Springer Verlag, New York, (1990), Chapter 3; Cydectin® [Moxidectin und
20 Derivate]: G.T. Carter et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1987), S. 402-404; EP 423 445-A1) "Doramectin - a potent novel endectozide" A.C. Goudie et al. Vet. Parasitol. 49 (1993), S. 5-15).

Besonders hervorgehoben seien Avermectine und deren Derivate der allgemeinen Formel (I)



in welcher

5 die Reste R¹ bis R⁴ die in der nachfolgenden Tabelle 1 angegebene Bedeutung haben und X für eine Einfach- oder Doppelbindung zwischen der C₂₂- und C₂₃-Position (-C₂₂R¹-X-C₂₃R²-) stehen kann.

Im Falle einer Doppelbindung befinden sich keine Substituenten (R¹, R²) an der C₂₂- und C₂₃-Position.

Tabelle I

Makrocyclisches Lacton	$-C_{22}R^1-X-C_{23}R^2-$	R^3	R^4
Avermectin A _{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-Me
Avermectin A _{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-Me
Avermectin A _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-sec-Bu	-Me
Avermectin A _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-iso-Pr	-Me
Avermectin B _{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-H
Avermectin B _{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-H
Avermectin B _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-sec-Bu	-H
Avermectin B _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-iso-Pr	-H
22,23-Dihydroavermectin B _{1a}	-CH ₂ -CH ₂ -	-sec-Bu	-H
22,23-Dihydroavermectin B _{1b}	-CH ₂ -CH ₂ -	-iso-Pr	-H
Doramectin	-CH=CH-	-Chx	-H

22,23-Dihydroavermectin B₁ steht für Ivermectin;

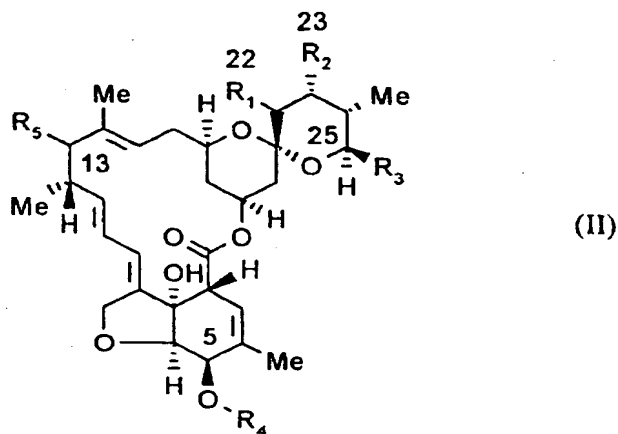
sec-Bu = sekundär Butyl; iso-Pr = Isopropyl; Chx = Cyclohexyl; -Me = Methyl

Die Avermectine und 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectin) der allgemeinen Formel (I) werden in der Regel als Gemische eingesetzt. Von besonderem Interesse ist hierbei das Produkt Abamectin, das die Avermectine B₁ enthält, und deren Hydrierungsprodukte, die 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectin).

Die mit "b" bezeichneten Verbindungen der makrocyclischen Lactone, die in der C₂₅-Position einen iso-Propylrest besitzen, müssen nicht notwendigerweise von den "a" Verbindungen, welche eine sec-Butylgruppe in der C₂₅-Position haben, getrennt werden. Es wird generell das Gemisch beider Substanzen, bestehend aus > 80 % sec-Butylderivat (B_{1a}) und < 20 % iso-Propylderivat (B_{1b}) isoliert, und kann erfindungsgemäß verwendet werden. Zudem können bei den Stereoisomeren die Substituenten in der C₁₃- und C₂₃-Position sowohl α- als auch β-ständig am Ringsystem angeordnet sein, d. h. sich oberhalb oder unterhalb der Molekülebene befinden. In jedem Fall werden alle Stereoisomeren erfindungsgemäß berücksichtigt.

Besonders genannt seien die Milbemycine. Die Milbemycine haben die gleiche makrolide Ringstruktur wie die Avermectine oder 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectine), tragen aber keinen Substituenten (d.h. fehlendes Oleandrose-Di-saccharidfragment) in Position 13 (R⁵ = Wasserstoff).

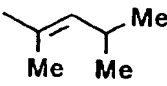
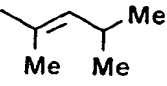
- 5 Beispielhaft seien als Milbemycine aus der Klasse der macrocyclischen Lactone die Verbindungen mit der allgemeinen Formel (II) genannt



in welcher

- 10 die Reste R¹ bis R⁵ die in der nachfolgenden Tabelle 2 angegebene Bedeutung haben:

Tabelle 2

Makrocyclisches Lacton	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Milbemycin B41 D	-H	-H	-iso-Pr	-H	-H
Nemadectin	-H	-OH		-H	-H
Moxidectin	-H	=N-O-Me		-H	-H

iso-Pr = Isopropyl

Ganz besonders hervorgehoben seien die Wirkstoffe

- 10 Avermectin B_{1a}/B_{1b} (Abamectin),
 22,23-Dihydroavermectin B_{1a}/B_{1b} (Ivermectin),
 Doramectin,
 Moxidectin.

15 Die Wirkstoffe liegen in den erfindungsgemäßen Formulierungen in Konzentrationen von 0,2 bis 5 %, bevorzugt von 0,5 bis 2 %, besonders bevorzugt 1 % M/V vor.

Das in den erfindungsgemäßen Formulierungen eingesetzte Sesamöl (60 bis 90 % V/V) ist bekannt.

Die in den erfindungsgemäßen Formulierungen eingesetzten Viskositätsniedriger, insbesondere Ethyloleat, sind bekannt.

20 Gute und als Bestandteil von Injektabilia einsetzbare weitere Lösungsmittel für die Wirkstoffe sind namentlich Benzylalkohol, Propylenglykol, Glycerinformal, Propylencarbonat, Triacetin, die Myvacete® (Warenzeichen von Eastman), Propylengly-

koldiacetat, Polyethylenglykol 400, Tetraglykol sowie Rizinusöl. Besonders bevorzugt sind Benzylalkohol (1 bis 5 % V/V) und Rizinusöl (10 bis 20 % V/V).

Die Löslichkeit von Ivermectin beträgt in Benzylalkohol > 40 Gew.-%, in Rizinusöl ~ 4 Gew.-%.

- 5 Weitere Zusätze zu den erfindungsgemäßen Formulierungen sind Stabilisatoren wie Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT) oder Propylgallat von insgesamt bis zu 1000 ppm. Besonders geeignete Stabilisatorkombinationen und -konzentrationen sind z.B. 100 ppm BHA oder 100 ppm BHA plus 150 ppm Propylgallat oder 200 ppm BHA plus 100 ppm Propylgallat.
- 10 Die Viskosität der erfindungsgemäßen Formulierungen liegt zwischen 20 bis 60 mPa.s (20°C), bevorzugt zwischen 25 bis 55 mPa.s (20°C), besonders bevorzugt zwischen 30 und 51 mPa.s (20°C).

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Anmerkung:

$$V/V = \frac{\text{Volumen}}{\text{Volumen}} \text{ entspricht Volumenprozent}$$

$$M/V = \frac{\text{Masse}}{\text{Volumen}}$$

1 % M/V heißt z.B. 10 mg Wirkstoff in 1 ml Lösung.

Beispiel 1

	Sesamöl	q.s. 100 % V/V
	Ethyloleat	10 % V/V
	Benzylalkohol	2 % V/V
5	Ivermectin	1 % M/V
	Butylhydroxyanisol (BHA)	100 ppm (Δ 0,01 % M/V)
	Dichte:	0,922 g/ml
	Viskosität:	44 mPa.s bei 20°C
		85 mPa.s bei 5°C
10		24 mPa.s bei 39°C

Beispiel 2

	Sesamöl	q.s. 100 % V/V
	Ethyloleat	20 % V/V
	Rizinusöl	10 % V/V
15	Ivermectin	1 % M/V
	Butylhydroxyanisol (BHA)	100 ppm (Δ 0,01 % M/V)
	Dichte:	0,927 g/ml
	Viskosität:	38 mPa.s bei 20°C
		83 mPa.s bei 5°C

20 **Allgemeine Herstellvorschrift für die Beispiele 1 und 2 als sterile Lösungen zur Injektion:**

25 Sesamöl und Ethyloleat, mit 100 ppm BHA versehen, werden in einen Edelstahlbehälter eingewogen und unter Rühren homogenisiert. Unter weiterem Rühren wird das Ivermectin, in Benzylalkohol oder Rizinusöl gelöst bzw. angelöst, eingebracht. Die Mischung wird auf 40 bis 60°C erwärmt, um die rasche, vollständige Auflösung des Wirkstoffs zu garantieren (alles unter Stickstoffbegasung).

Dann wird bei gleicher Temperatur über ein 0,22 µm Filter steriltriert (in der Regel wird ein 0,45 µm oder 1 µm Filter vorgeschaltet). Es folgt aseptische Abfüllung in Braunglasflaschen.

- 5 Die so hergestellten Formulierungen sind bei der Anwendung am Rind hervorragend verträglich. Sie sind außerdem über mindestens 6 Wochen bei Temperaturen von 60°C lagerstabil.

Patentansprüche

1. Injektionsformulierungen von Avermectinen und Milbemycinen auf Basis eines Lösungsmittelgemischs, enthaltend Sesamöl, mittelkettige Triglyceride, Glycolester oder Fettsäureester und ein weiteres Solvenz aus der Reihe ein- oder mehrwertiger aliphatischer oder aromatischer Alkohole und deren Derivate (z.B. cyclische Carbonate; Acetate; Acetale; Ketale) oder Rizinusöl.
5
2. Formulierungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie folgende Zusammensetzung haben:
10
 1. Wirkstoff 0,2 bis 5 % M/V;
 2. Sesamöl 60 bis 90 % V/V;
 3. 10 bis 30 Vol.-% mittelkettige Triglyceride oder Glycolester oder Fettsäureester;
 4. 1 bis 20 % Co-Lösungsmittel aus der Reihe ein- oder mehrwertiger aliphatischer oder aromatischer Alkohole und deren Derivate oder Rizinusöl;
15
 5. gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe.
3. Formulierungen gemäß Anspruch 1 der folgenden Zusammensetzung:
200,2 bis 5 % M/V eines Avermectins oder Milbemycins in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus 60 bis 90 % V/V Sesamöl, sowie 10 bis 30 % V/V Ethyloleat oder Miglyol[®]812 oder Miglyol[®]840 und 1 bis 5 % V/V Benzylalkohol oder 10 bis 20 % V/V Rizinusöl sowie gegebenenfalls bis zu 1000 ppm Stabilisatoren.
4. Formulierungen gemäß Anspruch 1 der folgenden Zusammensetzung:
251 % M/V Ivermectin, 65 bis 90 % V/V Sesamöl, 10 bis 20 % V/V Ethyloleat und 1 bis 3 % V/V Benzylalkohol oder 10 % V/V Rizinusöl sowie gegebenenfalls bis zu 500 ppm Stabilisatoren.

5. Verfahren zur Herstellung der Formulierungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff in Rizinusöl oder Benzylalkohol (an)löst und die restlichen Lösungsmittel zufügt oder, daß man den Wirkstoff in einer Mischung aus allen drei Lösungsmitteln auflöst.
- 5 6. Verwendung von Rizinusöl oder Benzylalkohol als Lösungsverbesserer in einer Formulierung gemäß Anspruch 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No
PCT/EP 97/04867

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/71 A61K47/10 A61K47/14 A61K47/44

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 393 890 A (PFIZER) 24 October 1990 cited in the application see the whole document	1-6
Y	EP 0 525 307 A (AMERICAN CYANAMID) 3 February 1993 cited in the application see claims see example 2	1-6
Y	EP 0 535 734 A (MERCK) 7 April 1993 cited in the application see claims 1,8	1-6
Y	GB 2 275 193 A (MERCK) 24 August 1994 see examples 8,9	1-6
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 January 1998

Date of mailing of the international search report

03/02/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/04867

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 045 655 A (MERCK) 10 February 1982 cited in the application see the whole document ----	1-6
A	EP 0 146 414 A (MERCK) 26 June 1985 cited in the application see the whole document ----	1-6
A	EP 0 413 538 A (MERCK) 20 February 1991 cited in the application see the whole document ----	1-6
Y,P	WO 97 11709 A (ASHMONT) 3 April 1997 see claims ----	1-6
E	WO 97 37653 A (BAYER) 16 October 1997 see the whole document -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/04867

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 393890 A	24-10-90	SG 27894 A	17-03-95
		AP 133 A	05-06-91
		AU 609660 B	02-05-91
		AU 5311990 A	08-11-90
		BG 60543 B	28-08-95
		CA 2014157 A,C	11-10-90
		CN 1046282 A	24-10-90
		CY 1777 A	20-10-95
		EG 18956 A	30-04-94
		ES 2052173 T	01-07-94
		FI 92015 B	15-06-94
		HK 39294 A	06-05-94
		HU 9500135 A	28-07-95
		IE 62933 B	08-03-95
		JP 1921370 C	07-04-95
		JP 2290820 A	30-11-90
		JP 6047548 B	22-06-94
		MX 20250 A	01-11-93
		NO 175882 B	19-09-94
		OA 9203 A	30-06-92
		PT 93697 B	30-08-96
		SU 1836084 A	23-08-93
EP 525307 A	03-02-93	AT 134873 T	15-03-96
		AU 651229 B	14-07-94
		AU 2047292 A	28-01-93
		CA 2074348 A	24-01-93
		CN 1068735 A	10-02-93
		DE 69208765 D	11-04-96
		DE 69208765 T	26-09-96
		ES 2086022 T	16-06-96
		IL 102567 A	31-10-96
		JP 5194211 A	03-08-93
		MX 9204135 A	01-01-93
		NZ 243619 A	22-12-94
EP 535734 A	07-04-93	AU 2603792 A	01-04-93
		JP 5246893 A	24-09-93
		JP 6072108 B	14-09-94
		ZA 9207457 A	07-04-93

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/04867

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2275193 A	24-08-94	NONE	
EP 45655 A	10-02-82	AR 229354 A AU 551280 B AU 7361281 A CA 1162857 A DK 345081 A, B, JP 1801578 C JP 5007371 B JP 57065330 A OA 6863 A US 4389397 A	29-07-83 24-04-86 11-02-82 28-02-84 05-02-82 12-11-93 28-01-93 20-04-82 28-02-83 21-06-83
EP 146414 A	26-06-85	AU 560864 B AU 3702484 A CA 1267844 A DK 619784 A, B, HK 5091 A JP 1900831 C JP 6023100 B JP 60169415 A US 4853372 A	16-04-87 04-07-85 17-04-90 23-06-85 18-01-91 27-01-95 30-03-94 02-09-85 01-08-89
EP 413538 A	20-02-91	AU 627610 B AU 6094690 A CA 2022892 A DE 69003906 D DE 69003906 T JP 3169812 A	27-08-92 14-02-91 15-02-91 18-11-93 05-05-94 23-07-91
WO 9711709 A	03-04-97	NZ 280085 A AU 7100296 A	22-09-97 17-04-97
WO 9737653 A	16-10-97	DE 19613972 A AU 2506697 A	16-10-97 29-10-97

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04867

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/71 A61K47/10 A61K47/14 A61K47/44

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 393 890 A (PFIZER) 24. Oktober 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-6
Y	EP 0 525 307 A (AMERICAN CYANAMID) 3. Februar 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche siehe Beispiel 2 ---	1-6
Y	EP 0 535 734 A (MERCK) 7. April 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,8 ---	1-6
Y	GB 2 275 193 A (MERCK) 24. August 1994 siehe Beispiele 8,9 ---	1-6
	--- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Januar 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03/02/1998

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04867

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	EP 0 045 655 A (MERCK) 10.Februar 1982 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-6
A	EP 0 146 414 A (MERCK) 26.Juni 1985 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-6
A	EP 0 413 538 A (MERCK) 20.Februar 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-6
Y,P	WO 97 11709 A (ASHMONT) 3.April 1997 siehe Ansprüche ---	1-6
E	WO 97 37653 A (BAYER) 16.Oktober 1997 siehe das ganze Dokument -----	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Interne Aktenzeichen

PCT/EP 97/04867

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 393890 A	24-10-90	SG 27894 A	17-03-95
		AP 133 A	05-06-91
		AU 609660 B	02-05-91
		AU 5311990 A	08-11-90
		BG 60543 B	28-08-95
		CA 2014157 A,C	11-10-90
		CN 1046282 A	24-10-90
		CY 1777 A	20-10-95
		EG 18956 A	30-04-94
		ES 2052173 T	01-07-94
		FI 92015 B	15-06-94
		HK 39294 A	06-05-94
		HU 9500135 A	28-07-95
		IE 62933 B	08-03-95
		JP 1921370 C	07-04-95
		JP 2290820 A	30-11-90
		JP 6047548 B	22-06-94
		MX 20250 A	01-11-93
		NO 175882 B	19-09-94
		OA 9203 A	30-06-92
		PT 93697 B	30-08-96
		SU 1836084 A	23-08-93
EP 525307 A	03-02-93	AT 134873 T	15-03-96
		AU 651229 B	14-07-94
		AU 2047292 A	28-01-93
		CA 2074348 A	24-01-93
		CN 1068735 A	10-02-93
		DE 69208765 D	11-04-96
		DE 69208765 T	26-09-96
		ES 2086022 T	16-06-96
		IL 102567 A	31-10-96
		JP 5194211 A	03-08-93
		MX 9204135 A	01-01-93
		NZ 243619 A	22-12-94
EP 535734 A	07-04-93	AU 2603792 A	01-04-93
		JP 5246893 A	24-09-93
		JP 6072108 B	14-09-94
		ZA 9207457 A	07-04-93

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04867

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 2275193 A	24-08-94	KEINE	
EP 45655 A	10-02-82	AR 229354 A	29-07-83
		AU 551280 B	24-04-86
		AU 7361281 A	11-02-82
		CA 1162857 A	28-02-84
		DK 345081 A,B,	05-02-82
		JP 1801578 C	12-11-93
		JP 5007371 B	28-01-93
		JP 57065330 A	20-04-82
		OA 6863 A	28-02-83
		US 4389397 A	21-06-83
EP 146414 A	26-06-85	AU 560864 B	16-04-87
		AU 3702484 A	04-07-85
		CA 1267844 A	17-04-90
		DK 619784 A,B,	23-06-85
		HK 5091 A	18-01-91
		JP 1900831 C	27-01-95
		JP 6023100 B	30-03-94
		JP 60169415 A	02-09-85
		US 4853372 A	01-08-89
EP 413538 A	20-02-91	AU 627610 B	27-08-92
		AU 6094690 A	14-02-91
		CA 2022892 A	15-02-91
		DE 69003906 D	18-11-93
		DE 69003906 T	05-05-94
		JP 3169812 A	23-07-91
WO 9711709 A	03-04-97	NZ 280085 A	22-09-97
		AU 7100296 A	17-04-97
WO 9737653 A	16-10-97	DE 19613972 A	16-10-97
		AU 2506697 A	29-10-97

THIS PAGE BLANK (USPTO)